

**HUGO CIDADE LAINS ZAGALO DE LIMA**

**PRÉ-VALIDAÇÃO DE UM AMBIENTE DE REALIDADE  
VIRTUAL INDUTOR DE CRAVING DE NICOTINA COMO  
FERRAMENTA DE CUE-EXPOSURE THERAPY:  
PREDITORES NEUROPSICOLÓGICOS DO PROCESSO DE  
EXTINÇÃO**

**Orientador: Professor Doutor Jorge Oliveira**

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Psicologia e Ciências da Vida**

**Lisboa**

**2017**

**HUGO CIDADE LAINS ZAGALO DE LIMA**

**PRÉ-VALIDAÇÃO DE UM AMBIENTE DE REALIDADE  
VIRTUAL INDUTOR DE CRAVING DE NICOTINA COMO  
FERRAMENTA DE CUE-EXPOSURE THERAPY:  
PREDITORES NEUROPSICOLÓGICOS DO PROCESSO DE  
EXTINÇÃO**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre em Neuropsicologia, no curso de Mestrado em Neuropsicologia Aplicada, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 19 de Junho 2017 perante o JÚRI nomeado pelo seguinte Despacho Reitoral Nº 187/2017 com a seguinte composição:

Presidente: Professora Doutora Beatriz Rosa  
Arguente: Professor Doutor Pedro Gamito  
Orientador: Professor Doutor Jorge Oliveira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

**Escola de Psicologia e Ciências da Vida**

**Lisboa**

**2017**

## **Dedicatória**

Queria dedicar esta tese à minha filha Chloe de 4 meses.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos orientadores da tese: Prof. Doutor Paulo Lopes e Prof. Doutor Jorge Oliveira, por todo o apoio e disponibilidade ao longo da tese. Gostaria também de agradecer à Inês Maia pelo auxílio no levantamento de dados no laboratório. A título pessoal quero agradecer à minha Mãe e ao meu Pai por sempre me apoiarem. E um especial agradecimento à Olesya só porque é espetacular.

## Resumo

O estudo presente tem o objetivo de efetuar uma pré-validação do ambiente de realidade virtual criado por Gamito et al (2014) como potencial ferramenta de *Cue-Exposure Therapy*, de modo a justificar uma validação futura com uma amostra maior. A título experimental foram propostos 3 testes neuropsicológicos como preditores do processo de extinção (Stroop, Toulouse-Pierron, Digit Span). O ambiente indutor de *craving* a tabaco foi apresentado a 7 fumadores ativos ao longo de 4 sessões. Este processo teve o objetivo de induzir um decréscimo no *cue-induced craving*, no *background craving* e comportamento de consumo tabágico. Não foi encontrada qualquer correlação entre funções neuropsicológicas e o decréscimo de *cue-induced craving*. Verificou-se que um processo de extinção não significativo pode ter contribuído para uma redução significativa do *background craving*, e que este decréscimo é refletido na cessação tabágica de 14.3% dos participantes. Este estudo preliminar será útil na construção de um estudo *follow up* mais completo, identificando variáveis a excluir, assim como aspetos importantes a incluir. A nosso ver, o contributo mais relevante do estudo presente consiste na descoberta da potencial eficácia superior do ambiente de Gamito et al (2014) na *cue-exposure therapy* de fumadores sociais.

## **Abstract**

The present study aims to perform a pre-validation of a virtual reality environment created by Gamito et al (2014) as a potential tool of Cue-Exposure Therapy, in order to justify a future validation with a larger sample size. Three neuropsychological tests were proposed as experimental predictors of the extinction process (Stroop, Toulouse-Pierron, Digit Span). The tobacco craving-inducing environment was presented to 7 active smokers over 4 sessions. This process aimed to produce a decrease in cue-induced craving, background craving and smoking behavior. No correlation was found between neuropsychological functions and the decrease in cue-induced craving. It was found that a non-significant extinction process may have contributed to a significant reduction of background craving, and that this decrease is reflected in the smoking cessation of 14.3% of participants. This preliminary study will be useful in the construction of a more complete follow-up study, having identified variables to be excluded, as well as important aspects to include. In our opinion, the most relevant contribution of the present study is the discovery of the potential superior efficacy of the environment of Gamito et al (2014) in the cue-exposure therapy of social smokers.

## **Abreviaturas, siglas e símbolos**

**EC** – estímulo condicionado

**EI** – estímulo incondicionado

**RV** – realidade virtual

**CIC** – cue-induced craving

**CET** – cue-exposure therapy

## Índice

Fundamentação Teórica.....	9
Método.....	17
1.1. Participantes .....	17
1.2. Medidas .....	17
1.3. Procedimento.....	18
Resultados .....	19
Discussão .....	21
Conclusão .....	29
Referências.....	30



## Fundamentação Teórica

A habituação é considerada o tipo mais simples de aprendizagem. Pode ser definida como: um decréscimo na resposta a um estímulo que se apresenta repetidamente, não envolvendo a fadiga sensorial ou motora. Os benefícios adaptativos deste tipo de aprendizagem são claros, permitindo aos animais filtrar estímulos repetidos irrelevantes e mantendo os seus recursos atencionais disponíveis para responder a estímulos novos e potencialmente ameaçadores (Rakin et al., 2009).

Uma das publicações mais citadas acerca dos mecanismos de habituação é de Thompson e Spencer (1966), na qual os autores definem 9 características básicas da habituação: 1- O decréscimo de resposta a um estímulo (habituação) é uma “função negativa exponencial” do número de apresentações do estímulo. 2- Quando o estímulo repetido é retirado durante um período de tempo e mais tarde apresentado novamente a resposta anterior à habituação é recuperada (recuperação espontânea) pelo menos parcialmente. 3- Após várias recuperações espontâneas, a redução da resposta é incrementalmente acelerada após cada recuperação. 4- A velocidade de habituação encontra-se positivamente correlacionada com frequência/velocidade de apresentação do estímulo. 5- Estímulos de baixa intensidade provocam um decréscimo de resposta mais acelerado. Estímulos de elevada intensidade podem não provocar uma redução da resposta observável. 6- Os efeitos da habituação podem continuar para além de uma resposta ao nível 0. Mesmo após não se verificar qualquer tipo de resposta ao estímulo, a apresentação subsequente desse mesmo estímulo pode continuar a ter efeito, por exemplo atrasando o início da recuperação espontânea. 7- A habituação a um determinado estímulo é transmitida para estímulos com características semelhantes. Este processo é denominado de generalização, e pode ser usado para distinguir um processo de habituação da fadiga motora e sensorial (que generaliza para um espectro mais alargado). 8- A apresentação de um estímulo diferente (geralmente intenso) revitaliza a resposta ao estímulo original habituado (desabituação). 9- Após a apresentação repetida do estímulo diferente (desabituador) verifica-se uma habituação à desabituação, sendo que o estímulo original deixa de sofrer desabituação. Rakin et al. adicionam uma décima característica às 9 características originalmente propostas Thompson e Spencer (1966): 10- Alguns estímulos repetidos podem criar habituação persistente, sendo designado como habituação a longo termo (Rakin et al., 2009).

A habituação está associada ao decréscimo ou cessação de uma resposta inata, por exemplo se um indivíduo viver ao pé de um aeroporto irá progressivamente deixar de ouvir

(inato) o som repetido dos aviões. Por outro lado, a extinção refere-se ao decréscimo ou cessação de uma resposta condicionada.

O estudo da extinção começou com Pavlov (1927) ao verificar que a resposta condicionada (salivação) diminuía e eventualmente se extinguia após várias apresentações do estímulo condicionado (campainha) na ausência do estímulo incondicionado (comida), sendo que o estímulo condicionado voltava a ser neutro. Podemos definir a extinção da seguinte forma: o decréscimo e desaparecimento da resposta condicionada resultante de apresentações não reforçadas do estímulo condicionado (Myers & Davis, 2002).

As primeiras teorias explicativas da extinção, propostas por Wagner e Rescorla (1972), indicam que se trata de um processo de “desaprendizagem”. Segundo os autores a associação entre o estímulo condicionado (EC) e o estímulo incondicionado (EI) é progressivamente enfraquecida no decorrer do treino de extinção, até que o estímulo condicionado perde a capacidade de produzir uma resposta condicionada (Myers & Davis 2002). Embora esta teoria seja bastante intuitiva, estudos efetuados após o processo de extinção demonstram que a resposta extinguida pode ser facilmente recuperada. Um dos fenómenos que sugere que a associação entre o EC e EI não é totalmente perdida é “o efeito de renovação” (Bouton 2004) no qual uma mudança de contexto após a extinção pode provocar uma recuperação imediata da resposta condicionada. Outro dos fenómenos que descredibiliza a teoria da “desaprendizagem” é a “recuperação espontânea” no qual se dá uma recuperação da resposta condicionada em função do tempo que passou desde o treino de extinção (Myers & Davis, 2002). Ambos os fenómenos sugerem que a “extinção” se trata de uma “nova aprendizagem” que cria uma segunda associação entre o EC e o EI, inibindo a associação original sem a apagar (Bouton, 2004).

As teorias “inibitórias” enquadram-se melhor com os resultados experimentais explicando a sobrevivência da associação EC/EI pós-extinção com mais consistência (Myers & Davis, 2002-). Segundo os autores é desenvolvida uma nova associação entre o EC e o EI em paralelo à associação existente. Esta nova associação inibitória compete diretamente com a associação excitatória previamente estabelecida, no entanto a última permanece latente. A recuperação espontânea e o efeito de renovação são compreendidos assumindo que as associações inibitórias são por natureza mais voláteis, consequentemente os fatores tempo e contexto dão oportunidade à associação mais estável (excitatória) de reaparecer (Myers & Davis, 2002).

O carácter inibitório da aprendizagem por extinção sugere que possa haver uma correlação entre o controlo inibitório e a velocidade de extinção. Ratos administrados com uma substância que debilita o controlo inibitório demonstraram uma incapacidade de adaptar a sua resposta face a mudanças na associação estímulo-recompensa, não conseguindo inibir um condicionamento excitatório previamente estabelecido (Jentsch & Taylor, 2001). A própria extinção é utilizada como forma de medir o nível de controlo inibitório em ratos (Mar et al, 2013). Visto que a extinção depende da inibição de um condicionamento excitatório, é de esperar que défices de controlo inibitório se traduzam em aprendizagem por extinção debilitada.

Tanto a habituação como a extinção são processos que têm sido categorizados como tipos de aprendizagem implícita, dependendo de processos automáticos e inconscientes. No entanto um artigo de revisão recente conclui que a habituação e a extinção não podem ser reduzidas a conexões diretas entre EC-EI, simplesmente ativando ou inibindo a resposta. Lovibond propõe um modelo que integra ambos os sistemas *low-level* e *high-level*, descrevendo uma aprendizagem associativa que depende de processos cognitivos conscientes, incluindo funções cognitivas básicas como a atenção e a memória seguido das representações conscientes das mesmas e de um mecanismo dinâmico antecipatório (Lovibond, 2016).

Não se tratando somente de um processo *low-level* básico, é possível que se observem diferenças inter-individuais visíveis na velocidade de habituação e extinção em função de certas funções cognitivas chave (atenção sustentada, memória de trabalho). Estudos efetuados em crianças (Jansiewicz et al, 2004) e adultos (Massa & O'Desky, 2012) com o transtorno do défice de atenção com hiperatividade revelam que esta população sofre de habituação visual debilitada. Os autores defendem que a habituação e a atenção são interdependentes e sugerem que a habituação debilitada pode explicar os sintomas clínicos do PHDA. Este défice de habituação perturba a capacidade de atenção sustentada pela incapacidade de filtrar estímulos irrelevantes repetidos (Massa & O'Desky, 2012). No que diz respeito à extinção, embora não existam estudos que correlacionem o défice de atenção com extinção debilitada numa amostra de humanos, um estudo efetuado com um rato com PHDA constatou que o rato “espontaneamente hipersensível” demonstrava défices de aprendizagem por extinção que não foram observados num rato normal (Brackley et al, 2012).

A relação entre a memória de trabalho e a velocidade de aprendizagem por extinção está bem estabelecida em estudos com animais. Ratos manipulados farmacologicamente com inibidores *histone deacetylases*, uma intervenção que melhora a performance em tarefas de aprendizagem associativa, evidenciaram melhorias na memória de trabalho acelerando a

aprendizagem por extinção (Morris et al, 2013). A extinção depende claramente da memória de trabalho uma vez que o animal tem de reter que o último estímulo condicionado não foi seguido do estímulo incondicionado, inibindo a sua resposta em concordância.

Os substratos neurológicos identificados como estando envolvidos na extinção vão de encontro às evidências acima discutidas. Um estudo de revisão confirma que a extinção se trata de uma nova aprendizagem inibitória que depende substratos neuronais distintos da aquisição. Verificam-se processos de neuroplasticidade distintos sendo que a nova aprendizagem inibitória não elimina a aprendizagem excitatória previamente adquirida. A área do cérebro maioritariamente envolvida na extinção é o córtex pré-frontal (Robleto et al, 2004). Esta parte do cérebro também assume a responsabilidade pelas funções cognitivas acima referidas. A atenção sustentada (Granon et al, 1998; Gill et al, 2000) a memória de trabalho (Courtney et al, 1998) e o controlo inibitório (Rae et al, 2015) dependem do córtex pré-frontal.

O declínio cognitivo devido ao envelhecimento normal afeta o córtex pré-frontal ao nível estrutural (Salat et al, 2004), tendo repercussões ao nível funcional que podem ser observadas através dos resultados de testes específicos para cada uma das funções cognitivas relevantes para este estudo. Os idosos apresentam resultados pobres na Toulouse Piéron, um teste de atenção sustentada, no Digit Spam (Myerson et al, 2003) um teste de memória de trabalho, e no Stroop (Davidson et al, 2003) um teste de controlo inibitório. Extrapolando a partir destes resultados, e tendo relacionado a atenção sustentada, a memória de trabalho e o controlo inibitório com a aprendizagem por extinção, é espectável que os idosos apresentem também défices de aprendizagem por extinção. Previsivelmente, a idade foi identificada como fator de lentificação de extinção em moscas (Fresquet, 1999) ratos e humanos (Bevilaqua et al, 2008).

A utilização da extinção com fins terapêuticos tem sido aplicada com bastante sucesso no âmbito das fobias. Segundo Mowrer (1939) uma fobia é criada quando um estímulo neutro (EC) é repetidamente associado a um estímulo que produza dor ou medo (EI). A tendência de evitar o estímulo condicionado permite que a associação se mantenha forte, dando lugar a fobias a estímulos não ameaçadores (no presente). A terapia de exposição expõe o paciente repetidamente ao objeto que provoca medo na ausência das consequências que o próprio prevê (treino de extinção). Essencialmente observa-se uma extinção da associação entre o EC e o EI tornando o primeiro novamente neutro (Hoffman, 2008). No caso de fobias específicas apenas uma sessão de exposição pode ter resultados terapêuticos significativos, eliminando a fobia eficazmente (Zlomke & Davis, 2008; Ollendick & Davis, 2013). Quando o estímulo eversivo

não pode ser apresentado ao vivo a realidade virtual (RV) oferece uma alternativa com resultados positivos no tratamento das fobias. O stress pós-traumático devido a acontecimentos de guerra ou terrorismo, embora seja das perturbações de ansiedade mais difíceis de tratar, é abordado com algum sucesso dentro de uma perspetiva de terapia de exposição com ambientes de RV, incluindo: Vietnam Virtual, Iraque Virtual e Torres Gémeas Virtual (Rothbaum et al, 2010).

O sucesso da terapia de exposição no tratamento das fobias inspirou investigação no âmbito das perturbações de uso de substâncias. Existem paralelos entre as duas perturbações em relação às associações que são feitas entre o EC e o EI. Um avião, que à partida é um estímulo neutro, pode ser associado ao sentimento de medo numa situação específica, produzindo medo quando apresentado isoladamente no futuro (Schindler et al, 2015). Da mesma forma um bar (Lee et al, 2007) ou um isqueiro (Lee et al 2004), tornam-se estímulos condicionados quando associados repetidamente à sensação química do álcool ou tabaco, produzindo uma resposta condicionada mesmo quando apresentados sem a presença do químico.

Entre todos os transtornos do uso de substâncias a dependência de nicotina é o mais prevalente e fatal ao nível mundial. A Organização Mundial da Saúde prevê que até 2020, 10 milhões de mortes serão causadas pelo consumo de tabaco, sendo das principais causas de morte prematura e evitável (WHO, 2009).

O tratamento da dependência de nicotina, tal como o tratamento de adições a outras substâncias, é dificultado pela alta probabilidade de recaída. O ‘*craving*’ (resposta condicionada) é considerado o principal fator potenciador de recaída podendo ser ativado por estímulos (*cues*) previamente associados ao tabaco (Park et al, 2014). Todos os estímulos ou contextos inicialmente neutros associados ao tabaco, têm o potencial de se tornarem estímulos condicionados (*cues*), produzindo “*craving*” quando apresentados isoladamente. Estímulos (*cues*) identificados como potenciadores de *craving* incluem objetos como: maço de tabaco, isqueiro, cinzeiro (Lee et al, 2004) e contextos como: beber uma bebida num bar, depois de jantar ou almoçar (Sanjuanelo et al 2015).

A ‘cue exposure therapy’ (CET) é uma terapia de exposição direcionada para o tratamento de transtornos de substâncias. Esta terapia assume a mesma premissa presente em todas as terapias de exposição: que a exposição repetida ao estímulo condicionado (*smoking cue*) sem o reforço da substância resultará na diminuição da resposta condicionada (*craving*) através da aprendizagem por extinção (Park et al, 2014).

Na CET existem duas categorias de *craving* relevantes: o *background craving* e o *cue-induced craving* (CIC). O *background craving* pode ser definido como uma experiência de *craving* relativamente estável e constante ao longo do tempo, oscilando consoante o nível de dependência e saciação tabágica do fumador. O CIC refere-se ao *craving* induzido através da apresentação de pistas relacionadas com o tabaco. A apresentação repetida das *craving cues* resulta numa redução da resposta de CIC, assim como na alteração da estabilidade do *background craving*. Num artigo que utilizou este desenho experimental foi observado que ao longo de 5 sessões de CIC: 1- O CIC diminuiu significativamente ao longo das sessões, 2- O *background craving* também diminuiu significativamente (Pericot-Valverde 2014). Como já foi referido, o *craving* revela ser o principal fator potenciador de uma recaída (Park et al, 2014). Como tal, podemos considerar o decréscimo do *background craving* como um passo fundamental na aplicação da CET.

O objetivo prático da CET consiste em provocar uma redução no *background craving* que possa ser refletida numa redução ou cessação do consumo tabágico. Este resultado não é facilmente obtido com nenhum tipo de intervenção, considerando o baixo índice de sucesso da maior parte dos fumadores. Um estudo que analisou 15 artigos referentes a taxa de recaída após uma tentativa de cessação sem tratamento, verificou que somente 3 a 5% dos participantes conseguiu prolongar a abstinência durante 6 a 12 meses. Os autores sugerem que intervenções com a capacidade de produzir taxas de abstinência de 5 a 10% podem ser consideradas eficazes (Hughes, Keely & Naud, 2004). Um artigo de revisão aponta para uma taxa de sucesso semelhantemente baixa: dos 46% de fumadores que reportam uma tentativa de cessação tabágica apenas 2.5% tem sucesso na ausência de auxílios farmacológicos ou intervenção terapêutica. Os autores salientam que no caso desta percentagem evidenciar um incremento de 10%, o valor verificado com técnicas interventivas, seria possível evitar 1.1 milhões de mortes prematuras somente nos Estados Unidos (Black, 2010). Técnicas de intervenção farmacológica como pastilhas de nicotina aumentam o índice de sucesso sem tratamento com um fator de 1.5. Curiosamente a terapia cognitivo-comportamental apresenta o mesmo fator de acréscimo de 1.5 (Hughes, 2003). Um estudo relativamente recente (Park et al, 2014) sugere que a eficácia da CET através de realidade virtual está ao nível da terapia cognitivo-comportamental como método de tratamento de dependência de nicotina.

Dados os potenciais riscos da CET feita com estímulos ou contextos ao vivo, o uso de ambientes de RV apresenta-se mais uma vez como uma excelente alternativa terapêutica,

permitindo que a aprendizagem por extinção aconteça em segurança. Outro benefício da RV para CET é a possibilidade de obter uma validade ecológica elevada: A RV demonstra uma eficácia superior na promoção de *craving* em relação a técnicas tradicionais 2D como fotografias (Lee 2003) ou vídeo (Culbertson et al 2010), porque permite uma exploração livre do ambiente mais semelhante à realidade. A possibilidade de criar um ambiente de RV especificamente desenhado, permite incluir estímulos emocionalmente relevantes que levam a uma imersão intensa dos participantes no próprio ambiente. Gamito et al (2014) criaram um ambiente de RV que potencia o *craving* de tabaco, verificando através de uma medida de *eye tracking* que um grupo de fumadores prestava significativamente mais atenção a estímulos relacionados com tabaco que um grupo de não fumadores. Estes resultados foram complementados por autorrelatos de *craving*.

Embora a aprendizagem por extinção seja um fenómeno bem compreendido, no que diz respeito à CET para o tratamento de transtornos de abuso de substâncias não se existe uma metodologia de apresentação de estímulos condicionados claramente delineada. Num artigo de revisão que analisa 16 estudos de 2002 a 2010, o número de sessões e duração das mesmas é extremamente variado (Martin et al, 2010).

O estudo presente tem o objetivo de efetuar uma pré-validação do ambiente de RV criado por Gamito et al (2014) como potencial ferramenta de CET, de modo a justificar uma validação futura com uma amostra maior. O processo de CET tem 4 fases: 1- Induzir o *craving*, 2- Extinguir o *craving* com a apresentação repetida de estímulos indutores de *craving*, 3- Verificar um decréscimo no background *craving*, 4- Verificar uma cessação ou redução no consumo tabágico. O estudo de Gamito et al (2014) criou um ambiente RV para a fase 1, o estudo presente pretende desenvolver o mesmo, procedendo com a avaliação das fases posteriores. A título experimental propomos também identificar preditores neuropsicológicos do processo de extinção. O número de sessões necessário para se observar um processo de extinção significativo do CIC é de interesse. 6 meses após o final do estudo foi aplicado um questionário retrospectivo de 7 perguntas com o objetivo de complementar as hipóteses testadas, assim como obter um relato de modificações no consumo tabágico em consequência da intervenção. Consideramos 4 hipóteses: 1- observar o processo de extinção do CIC de nicotina ao longo de quatro sessões de apresentação do ambiente de realidade virtual de Gamito et al (2014). O processo de extinção é observável através de uma redução nos valores do QSU pós-exposição ao longo do estudo. A variável Eye tracker é utilizada como variável de controlo, monitorizando a atenção prestada aos estímulos de tabaco, sendo espectável que o número de

fixações se correlacione positivamente com o decréscimo observado no QSU pós-exposição. 2- Análise correlacional entre a extinção e as funções neuropsicológicas, incluindo a atenção concentrada (Toulouse-Piéron), a memória de trabalho (Digit Span) e o controlo inibitório (Stroop). É esperado que todas resultem numa correlação positiva. 3- Observar uma redução *no background craving*, que será evidenciada por uma redução no QSU pré-exposição. 4- Esperamos que o processo de CET se materialize na cessação de consumo tabágico de pelo menos 1 dos 7 participantes (14.3%), sendo avaliado qualitativamente através das respostas subjetivas às perguntas 5 e 7 do questionário retrospectivo. Para que a hipótese seja confirmada é necessário um dos participantes responda “sim” à pergunta: “parou de fumar?” e que classifique o efeito do estudo com uma pontuação acima de 4 (de 1 a 7).



## Método

### 1.1. Participantes

A amostra foi composta 7 fumadores ativos com uma média de idades de 26 anos. (M = 26), incluindo 2 participantes do sexo feminino e 5 do sexo masculino. Os participantes preencheram os seguintes requisitos para fazer parte da amostra: ser fumador ativo e fumar pelo menos 5 cigarros por dia. Os critérios de exclusão: ter a intenção de parar de fumar nos próximos 6 meses, e no caso das participantes do sexo feminino ter intenção de engravidar nos próximos 6 meses.

### 1.2. Medidas

As medidas de avaliação utilizadas foram: 1- Para avaliar a focalização ocular foi utilizado um sistema de eye tracking Tobii-T60 (Tobii technology AB, Sweden) que inclui uma câmara de infra-vermelhos com uma velocidade de 60 Hz (Gamito et al 2014). 2- O *craving* subjetivo (background e cue-induced) foi avaliado com o “Questionnaire of smoking urges” (QSU), composto por 10 itens numa escala de 0 (discordo fortemente) a 100 (concordo fortemente) (Cox et al 2001). 3- Para avaliar a imersão no ambiente de realidade virtual, ou seja a sensação de fazer parte do ambiente: “the Presence Questionnaire” (PQ) composto por 24 itens com uma escala de Likert de 7 graus (Witman & Singer 1994). 4- A severidade de dependência foi avaliada com o “Fagerstrom Test for Nicotine Dependence” (FTND), que mede a intensidade da dependência física à nicotina, e é composto por 3 itens de resposta sim ou não, e 3 itens de escolha múltipla (Fagerstrom, 1978). Para medir as funções neuropsicológicas foram utilizados: 5- O teste Toulouse-Pirron, com o objetivo de medir a atenção concentrada. Este teste requer que o sujeito assinale 2 estímulos relevantes entre vários estímulos distratores, tendo uma duração de 10 minutos. 6- O teste Digit Span, com o objetivo de medir a memória de trabalho. A tarefa digit span requer que o participante repita os dígitos que lhe são apresentados. O número de dígitos aumenta sempre que o participante os repete corretamente de modo a medir o alcance da sua memória de trabalho. 7- Finalmente foi aplicado o teste Stroop, com o objetivo de medir controlo inibitório. Este teste é composto por uma primeira parte na qual as cores se encontram escritas na cor do significado da palavra, por exemplo vermelho escrito a vermelho. E uma segunda parte na qual as palavras de cores (ex: vermelho, verde, azul) se encontram escritas com uma cor diferente, por exemplo azul escrito a vermelho.

O participante é instruído para nomear a cor da palavra resistindo à interferência do significado da palavra.

### **1.3. Procedimento**

Os participantes foram informados acerca do objetivo do estudo e aceitaram participar ao assinar o consentimento informado. Foram instruídos a fumar um cigarro *ad-libitum*, 5 minutos depois do cigarro deu-se início ao estudo. Na primeira das quatro sessões, antes da exposição ao ambiente de realidade virtual, foi aplicado o FTND. Os testes neuropsicológicos foram aplicados após cada sessão de realidade virtual a partir da segunda sessão: Toulouse Pierron, Digit Span, e Stroop. As quatro sessões de realidade virtual começaram com a aplicação do QSU e terminaram com PQ e mais uma vez o QSU. Estas quatro sessões foram efetuadas ao longo de duas semanas, duas vezes por semana, com pelo menos dois dias de intervalo. A experiência teve lugar numa sala à prova de som na qual os participantes se sentaram a 60 centímetros do ecrã do *eye tracker*. A sessão foi iniciada com instruções escritas no ecrã seguido da calibração do instrumento. Durante a exposição à realidade virtual, numa sala diferente, um experimentador monitorizou a exploração do ambiente de modo a assegurar a sondagem completa do ambiente (Gamito et al 2014).

## Resultados

O QSU pós-exposição foi aplicado de modo a medir a extinção do *craving* subjetivo. Foi utilizado um teste estatístico ANOVA para medidas repetidas de modo a comparar amostras relacionadas. Embora se tenha verificado uma tendência de descida (apêndice 2) este resultado não foi significativo  $F(3,18) = 0,332$ ;  $P = 0,802$ . Verificou-se um decréscimo de 5% em média de sessão para sessão, com um decréscimo total da primeira para a última sessão de 14,3%.

Em relação à variável de controlo “Eye Tracker” era esperada uma correlação positiva entre a média de fixações total (das 4 sessões) e o decréscimo da entre a primeira e última sessão no QSU pós-exposição. Ou seja, um número de fixações elevado na totalidade do estudo provocaria um processo de extinção mais substancial. Devido a um número elevado de *missing-values* esta variável foi considerada inválida.

A título experimental foram efetuadas correlações não paramétricas de Spearman entre as funções neuropsicológicas e o processo de extinção (QSU pós-exposição). Não foi encontrado qualquer tipo de correlação entre as variáveis: controlo inibitório / memória de trabalho / atenção sustentada e o QSU pós-exposição ou a sua descida. A falta de correlação impossibilitou a execução de uma regressão que demonstraria os preditores neuropsicológicos do processo de extinção.

O QSU pré-exposição foi aplicado de modo a medir o efeito da apresentação repetida de um ambiente indutor de *craving* no *background craving*. Foi utilizado um teste estatístico ANOVA de medidas repetidas de modo a comparar amostras relacionadas. Verificou-se uma descida significativa no background craving  $F(3,18) = 3,868$ ;  $P = 0,027$  com um efeito forte (apêndice 1).

No questionário *follow up* subjetivo (apêndice 3) efetuado 6 meses após o final do estudo, as perguntas foram respondidas pelos participantes da seguinte forma (participante 3 não participou): 1- A primeira exposição ao ambiente teve um efeito na sua vontade de fumar? 100 % (6/6) responderam Sim. 2- Essa primeira sessão aumentou ou diminuiu a sua vontade de fumar? 83,3% (5/6) aumentou, 16,6 % (1/6) diminuiu. 3- Ao longo do estudo sentiu que esse efeito aumentou, diminuiu ou manteve-se? 83,3% (5/6) diminuiu, 16,6% (1/6) manteve-se. 4- Sentiu uma diminuição na sua vontade de fumar no dia a dia durante o estudo? 50% (3/6) sim, 50% (3/6) não. 5- Parou de fumar desde o final do estudo? 33,3% (2/6) sim, 66,6% (4/6) não. 6- Reduziu? 50% (2/4) sim, 50% (2/4) não. 7- Que efeito teve o estudo na sua decisão de parar de fumar? classifique de 1 a 7: Média de 3,5 (participante 1- classificou com 1; participante 2- classificou com 6). Que efeito teve o estudo na sua decisão de reduzir? Classifique de 1 a 7:

Media de 1,5 (participante 4 – classificou com 1; participante 5 – classificou com 2). O participante 2 preencheu os requisitos qualitativos da hipótese levantada, tendo parado de fumar e atribuído ao estudo um efeito superior a 4.

## Discussão

O objetivo principal deste estudo consistiu em pré-validar o ambiente RV criado por Gamito et al (2013) como potencial ferramenta de CET. O ambiente foi validado como indutor de *craving* em fumadores em relação a não fumadores (Gamito et al 2014). O próximo passo, implementado pelo estudo presente: foi verificar se um processo de extinção do CIC, através da exposição repetida a estímulos RV de tabaco, produz uma redução no “*background craving*” e comportamento de consumo tabágico. A variável Eye tracker foi utilizada como medida de controlo da atenção prestada aos estímulos relevantes e os testes neuropsicológicos como variáveis potencialmente preditoras da velocidade do processo de extinção. O questionário retrospectivo aplicado 6 meses após o final do estudo, indica a nível subjetivo alterações do consumo de tabaco pela parte dos participantes. Reportamos que as hipóteses 1 e 3, prevendo o decréscimo significativo do CIC e a correlação positiva entre os testes neuropsicológicos e o decréscimo da primeira, não foram confirmadas. Em contraste, as hipóteses 2 e 4 foram confirmadas, prevendo corretamente o decréscimo do *background craving* e uma cessação do consumo tabágico em 14.3% (1/7) dos participantes.

### *Processo de extinção: decréscimo do cue-induced craving (QSU pós-exposição)*

A descida dos resultados da QSU pós-exposição não foi significativa, não se podendo confirmar um processo de extinção do CIC. Embora a redução do CIC ao longo de múltiplas sessões seja um processo verificado por vários estudos (Choi et al, 2012; Pericot-Valverde 2014), este resultado não se encontra unanimemente na literatura. Lee et al (2004) observaram uma descida no CIC, que tal como no estudo presente não foi significativa.

Pericot-Valverde (2014) sugerem 3 razões que podem afetar a significância do decréscimo da resposta: 1- Em primeiro lugar os autores apontam para o benefício de sessões de longa duração, referindo estudos com animais e humanos que demonstram que apresentações de estímulos durante um período alargado são mais eficientes, promovendo o processo de extinção com mais facilidade (Crashe, 2006; Sue, 1975. Mesmo). O estudo de Pericot-Valverde (2014) incluía 5 sessões com uma duração máxima de 30 minutos, consideravelmente superior ao estudo presente com uma duração de 5 minutos. Os autores consideram que a duração das sessões é uma componente crítica do processo de extinção, sugerindo que o prolongamento da sessão pode contribuir para que uma descida na resposta se torne significativa (Pericot-Valverde, 2014). Embora esta explicação seja válida, levanta uma possível questão metodológica: o prolongamento da sessão pode dificultar a distinção entre o efeito das pistas

de tabaco no *craving* e o efeito da simples passagem de tempo no *craving*. Um estudo que investigou os efeitos precoces da abstinência de nicotina em fumadores, observou sintomas de *craving* após apenas 30 minutos do último cigarro (Hendricks, 2006). Esta possível interferência não afeta o estudo de Pericot-Valverde (2014) uma vez que a descida do CIC foi analisada durante a exposição, comparando o resultado mais alto de *craving* com o resultado final. O estudo presente seria mais suscetível à interferência do *craving* temporal uma vez que o CIC foi avaliado após a exposição. De qualquer modo, é possível que uma sessão de 5 minutos tenha sido demasiado curta, e que esse fator tenha contribuído para a falta de significância na extinção do *craving*. Futuros desenvolvimentos do estudo presente devem ter em atenção a duração das sessões, sendo aconselhável prolongá-las sem se aproximarem de uma possível interferência da passagem do tempo.

2- Em segundo lugar, a importância da duração dos intervalos entre sessões também é identificada como relevante para a significância da descida no CIC. No estudo de Pericot-Valverde (2014) as sessões foram efetuadas com 1 semana de intervalo, enquanto que o estudo presente foi desenhado com um intervalo de 2 dias. Segundo os autores o alargamento dos intervalos permite a recuperação espontânea da resposta, possibilitando treino de extinção adicional que previne a recuperação a longo termo de respostas extinguidas (Pericot-Valverde 2014). A decisão de optar por 2 sessões semanais foi em parte devida à possível influência das funções neuropsicológicas no processo de extinção. No caso de se terem encontrado relações entre as funções testadas e o decréscimo do CIC, seria importante que a CET pudesse ser incluída num paradigma ideal de estimulação cognitiva. Caso se verificassem correlações positivas entre estas funções e a extinção do *craving*, significaria que uma melhoria nas funções neuropsicológicas poderia aumentar velocidade de extinção e a consequente eficácia da CET. Num estudo de referência no mundo da estimulação cognitiva foram efetuadas 2 sessões semanais para testar um programa de estimulação cognitiva (Breuil et al, 1994). Vários estudos ao longo dos anos têm utilizado a mesma concentração de sessões semanais (2 sessões) com resultados positivos (Spector et al, 2003; Hall et al, 2013) no âmbito da estimulação cognitiva. A eventual vantagem do espaçamento de sessões proposta por Pericot-Valverde (2014) não se sobrepõe à possível integração da CET com uma estimulação cognitiva dentro de um paradigma ideal, principalmente visto que o estudo presente se encontra integrado na cadeira de Neuropsicologia.

3- Por último, salientam a importância de os participantes serem expostos a uma variedade ampla de ambientes RV indutores de *craving*. Segundo os autores o *craving* é uma

resposta generalizada que pode ser provocada por uma variedade de situações do dia a dia, não só ambientes de festa. Grande parte dos estudos utilizam 1 ou 2 ambientes RV que mimicom 1 ou 2 situações reais (Choi et al, 2011; Lee et al, 2004), geralmente situações sociais de “*cocktail parties*”. De modo a obter uma extinção generalizada a uma variedade de situações e estímulos de risco, é necessário que os ambientes de RV sejam diversificados (Pericot-Valverde, 2014). Embora este ponto seja relevante e possa ter influenciado a falta de significância do decréscimo observado, é importante referir que o objetivo do estudo presente cabia em validar o ambiente RV como potencial instrumento para a CET. Seria impossível discriminar o efeito do ambiente se tivesse sido apresentado em conjunto com ambientes distintos.

A falta de significância no decréscimo do CIC pode também ser explicada através da amostra pequena utilizada (7 participantes). Num estudo semelhante foram utilizados 48 participantes, provando ser um número suficiente para obter um decréscimo significativo (Pericot-Valverde, 2014). Mesmo que a duração, intervalo das sessões e ambiente único tenham contribuído para a falta de significância observada, parece-nos razoável afirmar que o contributo do tamanho da amostra assumiu um papel predominante. No eventual desenvolvimento futuro deste estudo piloto é essencial que o tamanho da amostra seja consideravelmente superior.

O questionário subjetivo aplicado 6 meses após o estudo pode ajudar a esclarecer como uma decida não significativa do CIC poderia ter provocado um efeito no *background craving*. Na opinião subjetiva de 6 dos 7 participantes: a primeira sessão induziu o *craving* e esse efeito diminuiu ao longo das sessões. Verificou-se a percepção retrospectiva de um processo de extinção, que não sendo significativo estatisticamente provou ser “significativo” suficiente para durar 6 meses. De qualquer modo, é importante realçar que este questionário não se sobrepõe aos resultados empíricos do QSU, sendo possível que se encontre em harmonia com os mesmos. A pergunta “ao longo do estudo sentiu que esse efeito aumentou, diminuiu ou manteve-se?” não tem poder discriminativo, não sendo possível quantificar o decréscimo percecionado. A resposta “diminuiu” pode estar em concordância com a decida não significativa de 14.3% verificada.

#### *Variável de controlo: Eye Tracker*

A utilização do Eye Tracker tinha o objetivo de servir como medida de controlo, avaliando o nível de atenção que os participantes prestavam às pistas de tabaco. Lee et al (2005) identificaram uma limitação no seu ambiente de RV que esclarece a necessidade desta medida de controlo. Os autores referem que o facto de as pistas de tabaco se encontrarem espalhadas

pelo ambiente significa que os participantes são obrigados a gastar recursos atencionais adicionais para as encontrar, o que não acontece com fotografias (Hone-Blanchet, 2014). A possibilidade de poder explorar o ambiente RV livremente promove uma validade ecológica superior em relação às técnicas 2D, em contrapartida torna-se impossível manipular a fixação ocular do participante na direção das pistas relevantes. No estudo que criou o ambiente utilizado no estudo presente (Gamito et al, 2014) foi verificado que os fumadores fixavam as pistas de tabaco significativamente mais que os não fumadores, como tal era expectável que embora o ambiente fosse de livre exploração, as pistas não seriam ignoradas pelo nosso grupo de fumadores. A extinção de uma resposta só acontece se o indivíduo for exposto ao estímulo repetidamente, no caso de as pistas serem ignoradas não seria possível obter um decréscimo na resposta de *craving*. A variável Eye Track acabou por ser considerada inválida devido a um número excessivo de *missing-values*.

#### *Preditores neuropsicológicos do processo de extinção*

Dado o carácter experimental da hipótese proposta pelo estudo presente: que se observaria uma correlação positiva entre as funções neuropsicológicas testadas e a extinção do CIC, não é tão relevante apontar limitações que possam ter contribuído para um resultado nulo. O facto de não terem sido identificadas na literatura relações diretas entre funções neuropsicológicas sem patologia e o processo de extinção, indica que a hipótese experimental possa ser demasiado ambiciosa. Os resultados sugerem que a extinção é um processo demasiado básico (embora envolva sistemas *high-level*) para se encontrarem diferenças inter-individuais em sujeitos sem défices neuropsicológicos. Podemos concluir que os resultados não apresentam qualquer indício que justifique incluir as variáveis controlo inibitório, atenção sustentada e memória de trabalho no desenvolvimento futuro deste estudo piloto.

Os resultados no teste Stroop oscilam entre o 100 (percentil 25) e o 112 (percentil 100). O manual indica 99 como o ponto de corte, sendo que nenhum dos participantes revela défices no controlo inibitório. No entanto, verificamos uma dispersão de resultados o mais ampla possível dentro da normalidade, realçando que se trata de uma amostra (sem défices de controlo inibitório) na qual uma correlação existente com a extinção pudesse ser identificada. O tipo de inibição que ocorre no processo extinção proposta por Myers & Davis (2002) pode-se caracterizar como uma explicação do fenómeno de natureza teórica em relação ao bem compreendido controlo inibitório testado pelo Stroop. Myers & Davis sugerem uma interpretação “inibitória” do processo de extinção de modo a explicar o “efeito de renovação” e a “recuperação espontânea”, o que seria metodologicamente muito complicado de provar. Por



outro lado, o controlo inibitório tem sido avaliado através do teste Stroop desde 1935 (Davidson et al 2003), permitindo o desenvolvimento do paradigma de uma forma profunda e cientificamente estável. De qualquer modo, seria de interesse testar a hipótese com uma amostra com défices de controlo inibitório.

Os resultados no teste Toulouse-Pieron também não apontam para um défice de atenção em qualquer um dos participantes, com rendimentos de trabalho entre o bom e o muito bom. O facto de indivíduos com PHDA evidenciarem défices na capacidade de habituação (Massa & O'Desky, 2012) não significa que esses défices sejam observáveis ou diferenciáveis numa amostra com um nível normal de atenção. Seria de interesse verificar se indivíduos com PHDA também apresentam défices no processo de extinção, e se difere dos resultados publicados por Massa & O'Desky (2012) em relação à habituação.

A variável “memória de trabalho” também revela ser vítima do erro de extrapolação acima descrito. Estudos efetuados em animais, relacionando a memória de trabalho com a extinção (Morris et al, 2013), foram referenciados de forma a justificar a inclusão da variável a título experimental. No entanto, uma amostra com um nível de memória de trabalho normal não é ideal para testar a potencial transposição deste efeito para humanos. Seria interessante testar esta hipótese com uma amostra de humanos com défices de memória de trabalho em estudos futuros.

#### *Efeito no Background craving*

A exposição repetida de pistas de tabaco provocou uma descida significativa na variável “*background craving*”. A estabilidade natural desta variável, adicionado ao facto de os potenciais efeitos osciladores não justificarem o decréscimo da mesma, permite-nos afirmar que a manipulação da variável independente alterou a variável dependente (*background craving*) no sentido previsto. Os efeitos osciladores possíveis, que a nosso ver não contribuíram para o efeito verificado, seriam: 1- O nível de saciação tabágica; que neste caso seria perto de uma saciação total, visto que os participantes fumaram um cigarro 5 minutos antes de preencherem o QSU pré-exposição em todas as sessões. 2- O nível de dependência; que à parte de um participante com um nível de dependência baixo, todos os outros apresentaram resultados homogéneos com um nível de “dependência moderada” (entre 5 e 6 pontos Fagerstrom). A descida observada no *background craving* vai de encontro aos resultados de estudos anteriores: os autores demonstram que embora esta variável seja relativamente estável pode ser atenuada eficazmente; através de intervenções farmacológicas (Hitsman et al, 2013) ou mais

relevantemente, através da exposição repetida a estímulos RV de tabaco (Pericot-Valverde, 2014). No último, foi encontrado exatamente o mesmo padrão de efeito verificado no estudo presente, sendo identificada uma descida significativa no *background craving* ao longo da totalidade do estudo (entre a primeira e a última sessão), sem diferenças significativas entre sessões.

O decréscimo observado no *background craving* pode ser complementado pelas respostas obtidas na pergunta 4 do questionário subjetivo: “Sentiu uma diminuição na sua vontade de fumar no dia-a-dia durante o estudo?”. Ao contrário da descida na variável CIC, cuja hipótese se manifestou mais fortemente no questionário retrospectivo, a descida significativa no *background craving* só foi refletida no questionário em 50% dos participantes (3 dos 6). A discrepância entre o decréscimo verificado no momento do estudo e a percepção retrospectiva do mesmo, pode ser compreendida analisando a alteração no comportamento de consumo tabágico reportado nas perguntas 5 e 6 do questionário. Curiosamente, 100% dos participantes que responderam “sim” à pergunta 4 alteraram o seu comportamento de consumo tabágico consideravelmente, sendo que 2 pararam de fumar e 1 reduziu. Os restantes 50% que responderam “não” à pergunta 4: 1 reduziu, e 2 não alteraram os níveis de consumo. Parece-nos evidente que a percepção de sucesso de uma intervenção está diretamente relacionada com o sucesso real dessa mesma intervenção. Esta interpretação sugere que o decréscimo no CIC é memorável independentemente de alterações no consumo de tabaco, enquanto que o efeito desse decréscimo no *background craving* é principalmente recordado por sujeitos que reportam redução ou cessação tabágica no questionário.

#### *Participante 2: O fumador social*

O resultado mais encorajador no questionário retrospectivo é observado no participante 2, que atribuiu um 6 (escala de 1 a 7) ao efeito do estudo na sua decisão de parar de fumar, sendo o único a considerar que a intervenção contribuiu fortemente para essa decisão. O facto de ser o único participante com um nível de dependência baixo (1 ponto Fagerstrom) pode ajudar a interpretar este resultado. Um estudo que criou um modelo de regressão que previa a probabilidade de um participante ser “fumador social”, revelou que uma subida de 1 ponto no teste Fagerstrom resultava num decréscimo de 28.2% na probabilidade de ser “fumador social”. A distinção entre “fumadores” e “fumadores sociais” foi definida com a seguinte pergunta: “O que está a fazer quando fuma? Classifique as 3 atividades mais comuns”, foram considerados “fumadores sociais” os que responderam: “festa” ou “socializar” como primeira resposta

(Waters et al 2006). Considerando este estudo, podemos afirmar que o participante 2 (1 ponto Fagerstrom) apresenta uma alta probabilidade de ser fumador social. É possível que no estudo presente, o efeito do ambiente de RV (que depicts uma festa com socialização) tenha produzido um efeito superior de CET no participante 2 (“fumador social”) em relação aos outros participantes, cuja totalidade de estímulos / situações associados o tabaco não poderiam ter sido extinguidos com a apresentação repetida de um único ambiente. Este ponto foi levantado por Pericot-Valverde (2014), e já acima referido: de modo a obter uma extinção generalizada a uma variedade de situações e estímulos de risco, é necessário que os ambientes de RV sejam diversificados (Pericot-Valverde 2014). Dado o aparente sucesso do ambiente único no “fumador social”, seria bastante interessante validar este ambiente comparando um grupo de “fumadores” com um grupo de “fumadores sociais”.

O estudo presente, embora de natureza preliminar, apresenta várias limitações: 1- Como já foi referido, o tamanho da amostra é provavelmente a maior limitação identificada. Consequentemente ambas as hipóteses confirmadas e não confirmadas devem ser tratadas com cautela. No eventual desenvolvimento deste estudo piloto será necessária uma amostra consideravelmente maior de modo a avaliar as hipóteses com confiança. 2- À semelhança de estudos referenciados, o estudo presente não utilizou grupo de controlo (Pericot-Valverde 2014; Choi et al 2011). Esta limitação pode ter comprometido a validade interna da intervenção, dificultando a generalização dos resultados para outras amostras de fumadores. A decisão de prescindir do grupo de controlo assenta no enquadramento do estudo como desenvolvimento do estudo de Gamito et al (2014), no qual foi utilizado grupo de controlo. Contudo, é essencial que a validação futura do ambiente de Gamito et al (2013) como ferramenta de CET aconteça na presença de um grupo de controlo. 3- Não foram utilizadas medidas de fisiológicas para avaliar o *craving*, como condutância da pele ou batimento cardíaco. A adição de medidas objetivas teria enriquecido o estudo, permitindo uma avaliação mais completa do processo de extinção e possibilitando uma comparação com a medida subjetiva implementada. 4- Não foi utilizada uma medida empírica para avaliar o efeito do estudo na cessação ou diminuição do consumo de tabaco. Tendo em conta que o estudo presente propõe avaliar a eficácia do ambiente na alteração do comportamento tabágico, teria sido uma enorme mais-valia que essa alteração tivesse sido medida com medidas empíricas. Propomos que no desenvolvimento do estudo presente sejam implementadas formas de medir o efeito prático da CET empiricamente. 5- A amostra utilizada continha participantes com idades entre os 23 e os 31 anos (M=26). A não inclusão de participantes mais velhos não permite generalizar os resultados para uma população

de fumadores global. Os fumadores jovens apresentam uma maior taxa de sucesso em resposta a programas de cessação tabágica em relação a fumadores mais velhos (a partir dos 35) (Messer et al 2008). Deverá ser utilizada uma amostra com idades mais dispersas no desenvolvimento do estudo presente, sendo possivelmente interessante comparar uma amostra de fumadores novos com uma de fumadores mais velhos, analisando diferenças no nível de adesão à CET. 6- Uma limitação inerente de estudos de CET é a impossibilidade de controlar as pistas de tabaco presentes no mundo real. Entre as sessões os participantes serão expostos a inúmeros estímulos e situações indutoras de *craving*, potencialmente comprometendo de uma forma imensurável o processo de CET.

## Conclusão

Podemos concluir que o objetivo principal desta pré-validação foi atingido: justificar um estudo futuro de validação do ambiente de Gamito et al (2014) como ferramenta de *cue-exposure therapy*. Observou-se que um processo de extinção não significativo pode diminuir o background *craving* eficazmente. Verificou-se também um efeito da *cue-exposure therapy* no comportamento de consumo tabágico, com relatos de cessação em 14.3% dos participantes. Este estudo preliminar será útil na construção de um estudo *follow up* mais completo, tendo identificando variáveis a excluir (testes neuropsicológicos) assim como aspetos a incluir (sessões de maior duração com intervalos de 1 semana). A nosso ver, o contributo mais importante do estudo presente consiste na descoberta da potencial eficácia superior do ambiente de Gamito et al (2013) na *cue-exposure therapy* de fumadores sociais.

## Referências

- Bevilaqua, L. R. M., Rossato, J. I., Bonini, J. S., Myskiw, J. C., Clarke, J. R., Monteiro, S., ... Izquierdo, I. (2008). The Role of the entorhinal cortex in extinction: Influences of aging. *Neural Plasticity*. doi:10.1155/2008/595282
- Black, J. H. (2010). Evidence base and strategies for successful smoking cessation. *Journal of Vascular Surgery*. doi: 10.1016/j.jvs.2009.10.124
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(5), 485–494. <http://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Brackney, R. J., Cheung, T. H. C., Herbst, K., Hill, J. C., & Sanabria, F. (2012). Extinction learning deficit in a rodent model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 8, 59. doi:10.1186/1744-9081-8-59
- Breuil, V., De Rotrou, J., Forette, F., Tortrat, D., Ganansia-Ganem, A., Frambourt, A., ... Boller, F. (1994). Cognitive stimulation of patients with dementia: Preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9(3), 211–217. doi: 10.1002/gps.930090306
- Carlson, M. D. a, & Morrison, R. S. (2009). Study design, precision, and validity in observational studies. *Journal of Palliative Medicine*, 12(1), 77–82. doi: 10.1089/jpm.2008.9690
- Centers for Disease Control. (2009). Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation - United States, 2008. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report (Vol. 58)*. doi: mm5844a2 [pii]
- Cepeda-Benito, A., & Reig-Ferrer, A. (2004). Development of a brief questionnaire of smoking urges--Spanish. *Psychological Assessment*, 16(4), 402–407. doi: 10.1037/1040-3590.16.4.402
- Choi, J. S., Park, S., Lee, J. Y., Jung, H. Y., Lee, H. W., Jin, C. H., & Kang, D. H. (2011). The effect of repeated virtual nicotine cue exposure therapy on the psychophysiological responses: A preliminary study. *Psychiatry Investigation*, 8(2), 155–160. doi:10.4306/pi.2011.8.2.155
- Courtney, S. M., Petit, L., Haxby, J. V., & Ungerleider, L. G. (1998). The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 353(1377), 1819–28. doi:10.1098/rstb.1998.0334
- Cox LS, Tiffany ST, Christen AG. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-Brief ) in laboratory and clinical settings. *Nicotine & Tobacco Research* 2001; 3:7–16.

- Culbertson, C., Nicolas, S., Zaharovits, I., London, E. D., La Garza, R. De, Brody, A. L., & Newton, T. F. (2010). Methamphetamine craving induced in an online virtual reality environment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 96(4), 454–460. doi: 10.1016/j.pbb.2010.07.005
- Davidson, D. J., Zacks, R. T., & Williams, C. C. (2003). Stroop interference, practice, and aging. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 10(2), 85–98. doi:10.1076/anec.10.2.85.14463
- Dunbar, M. S., Shiffman, S., Kirchner, T. R., Tindle, H. A., & Scholl, S. M. (2014). Nicotine dependence, “background” and cue-induced craving and smoking in the laboratory. *Drug and Alcohol Dependence*, 142, 197–203. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.018
- Fagerstrom KO. Measuring the degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors* 1978; 3:235–241.
- Fresquet, N. (1999). Effects of aging on the acquisition and extinction of excitatory conditioning in *Drosophila melanogaster*. *Physiology and Behavior*, 67(2), 205–211. doi:10.1016/S0031-9384(99)00058-X
- Gamito, P., Oliveira, J., Baptista, A., Morais, D., Lopes, P., Rosa, P., ... Brito, R. (2014). Eliciting nicotine craving with virtual smoking cues. *Cyberpsychology, Behavior and Social Networking*, 17(8), 556–61. doi:10.1089/cyber.2013.0329
- Gill, T. M., Sarter, M., & Givens, B. (2000). Sustained visual attention performance-associated prefrontal neuronal activity: evidence for cholinergic modulation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(12), 4745–4757. doi:20/12/4745 [pii]
- Granon, S., Hardouin, J., Courtièr, A., & Poucet, B. (1998). Evidence for the involvement of the rat prefrontal cortex in sustained attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. B, Comparative and Physiological Psychology*, 51(3), 219–33. doi:10.1080/713932682
- Hall, L., Orrell, M., Stott, J., & Spector, A. (2013). Cognitive stimulation therapy (CST): neuropsychological mechanisms of change. *Int Psychogeriatr*, 25(3), 479–489. doi: 10.1017/s1041610212001822
- Hendricks, P. S., Ditte, J. W., Drobles, D. J., & Brandon, T. H. (2006). The early time course of smoking withdrawal effects. *Psychopharmacology*, 187(3), 385–396. doi: 10.1007/s00213-006-0429-9
- Hitsman, B., Hogarth, L., Tseng, L. J., Teige, J. C., Shadel, W. G., DiBenedetti, D. B., ... Niaura, R. (2013). Dissociable effect of acute varenicline on tonic versus cue-provoked craving in non-treatment-motivated heavy smokers. *Drug and Alcohol Dependence*, 130(1–3), 135–141. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.10.021

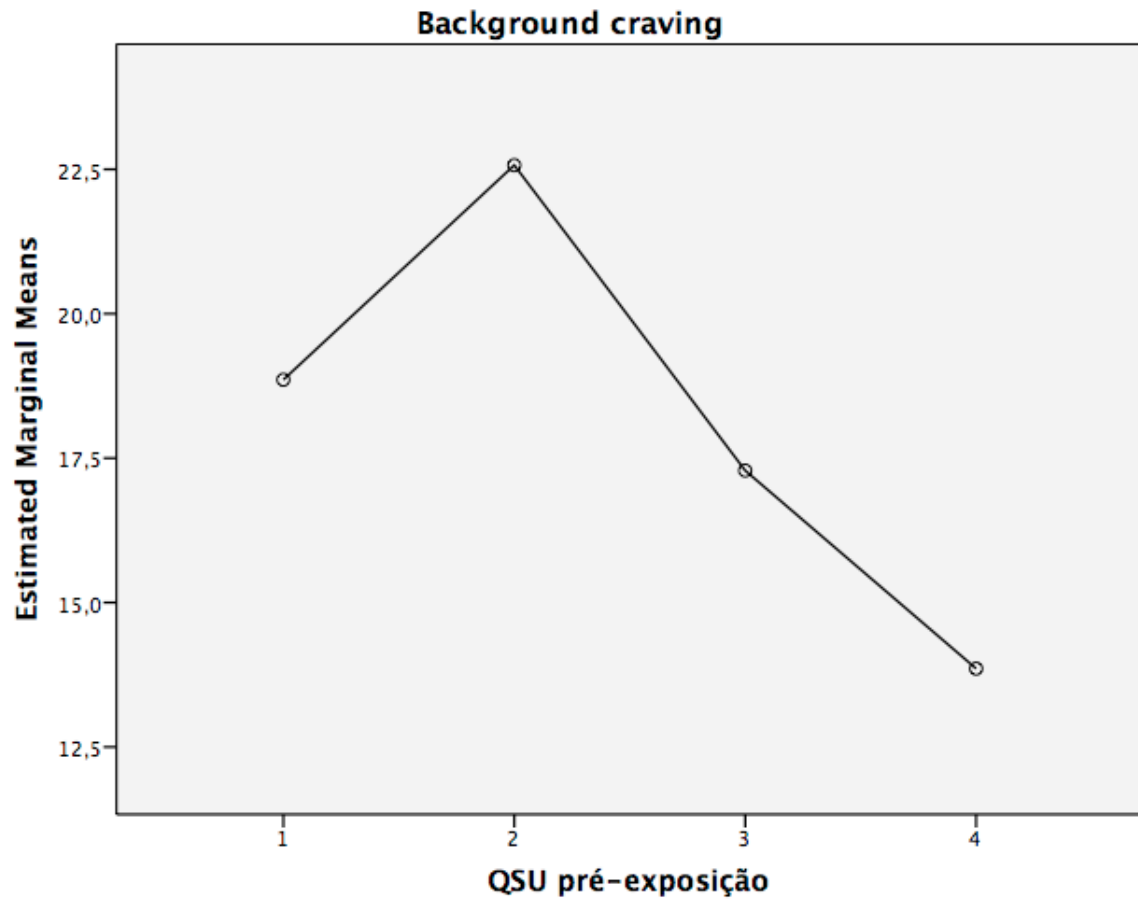
- Hofmann, S. G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, 28(2), 199–210. doi:10.1016/j.cpr.2007.04.009
- Hone-Blanchet, A., Wensing, T., & Fecteau, S. (2014). The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 844. doi: 10.3389/fnhum.2014.00844
- Hughes, J. R., Keely, J., & Naud, S. (2004). Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x
- Jansiewicz, E. M., Newschaffer, C. J., Denckla, M. B., & Mostofsky, S. H. (2004). Impaired Habituation in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Cognitive and Behavioral Neurology*. doi:10.1097/00146965-200403000-00001
- Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (2001). Impaired Inhibition of conditioned responses produced by subchronic administration of phencyclidine to rats. *Neuropsychopharmacology*, 24(1), 66–74. doi:10.1016/S0893-133X(00)00174-3
- Kanizsa, G. (1951). Experimental researches on the meaning of the Toulouse-Pieron test/Ricerche sperimentali sul significato della prova di Toulouse e Pieron. *Archivio Di Psicologia, Neurologia E Psichiatria*, 12, 115–133.
- Lee, J., Lim, Y., Graham, S. J., Kim, G., Wiederhold, B. K., Wiederhold, M. D., ... Kim, S. I. (2004). Nicotine craving and cue exposure therapy by using virtual environments. *Cyberpsychology & Behavior : The Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society*, 7(6), 705–713. doi:10.1089/cpb.2004.7.705
- Lee, J.-H., Kwon, H., Choi, J., & Yang, B.-H. (2007). Cue-exposure therapy to decrease alcohol craving in virtual environment. *Cyberpsychology & Behavior : The Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society*, 10(5), 617–23. doi:10.1089/cpb.2007.9978
- Lovibond, P. F. (2004). Cognitive processes in extinction. *Learn Mem*, 11(5), 495–500. doi:10.1101/lm.79604
- Mar, A. C., Horner, A. E., Nilsson, S. R., Alsio, J., Kent, B. A., Kim, C. H., ... Bussey, T. J. (2013). The touchscreen operant platform for assessing executive function in rats and mice. *Nat Protoc*, 8(10), 1985–2005. doi:10.1038/nprot.2013.123
- Martin, T., Larowe, S. D., & Malcolm, R. (2010). Progress in Cue Exposure Therapy for the Treatment of Addictive Disorders: A Review Update. *The Open Addiction Journal*, 3, 92–101.
- Massa, J., & O'Desky, I. H. (2012). Impaired Visual Habituation in Adults With ADHD. *Journal of Attention Disorders*, 16(7), 553–561. doi:10.1177/1087054711423621



- Messer, K., Trinidad, D. R., Al-Delaimy, W. K., & Pierce, J. P. (2008). Smoking cessation rates in the United States: A comparison of young adult and older smokers. *American Journal of Public Health*, 98(2), 317–322. doi: 10.2105/AJPH.2007.112060
- Morris, M. J., Mahgoub, M., Na, E. S., Pranav, H., & Monteggia, L. M. (2013). Loss of histone deacetylase 2 improves working memory and accelerates extinction learning. *J Neurosci*, 33(15), 6401–6411. doi:10.1523/JNEUROSCI.1001-12.2013
- Myers, K. M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*. doi:10.1016/S0896-6273(02)01064-4
- Myerson, J., Emery, L., White, D. A., & Hale, S. (2003). Effects of age, domain, and processing demands on memory span: Evidence for differential decline. *Aging Neuropsychology and Cognition*. doi:10.1076/anec.10.1.20.13454
- Ollendick, T. H., & Davis, T. E. (2013). One-session treatment for specific phobias: A review of Öst's single-session exposure with children and adolescents. *Cognitive Behaviour Therapy*, 42(4), 275–83. doi:10.1080/16506073.2013.773062
- Park, C. B., Choi, J. S., Park, S. M., Lee, J. Y., Jung, H. Y., Seol, J. M., ... Kwon, J. S. (2014). Comparison of the effectiveness of virtual cue exposure therapy and cognitive behavioral therapy for nicotine dependence. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 17(4), 262–267. <http://doi.org/10.1089/cyber.2013.0253>
- Peatman, J. G., & Locke, N. M. (1934). Studies in the methodology of the digit-span test. *Archives-of-Psychology*, 167(35), 35.
- Pericot-Valverde, I., Secades-Villa, R., Gutierrez-Maldonado, J., & Garcia-Rodriguez, O. (2014). Effects of systematic cue exposure through virtual reality on cigarette craving. *Nicotine and Tobacco Research*. doi:10.1093/ntr/ntu104
- Pla-Sanjuanelo, J., Ferrer-García, M., Gutiérrez-Maldonado, J., Riva, G., Andreu-Gracia, A., Dakanalis, A., Sanchez-Planell, L. (2015). Identifying specific cues and contexts related to bingeing behavior for the development of effective virtual environments. *Appetite*, 87, 81–89. doi:10.1016/j.appet.2014.12.098
- Rae, C. L., Hughes, L. E., Anderson, M. C., Rowe, X. B., & Rowe, J. B. (2015). The Prefrontal Cortex Achieves Inhibitory Control by Facilitating Subcortical Motor Pathway Connectivity. *Journal of Neuroscience*, 35(2), 786–794. doi:10.1523/JNEUROSCI.3093-13.2015
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., ... Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 135–138. doi:10.1016/j.nlm.2008.09.012
- Robleto, K., Poulos, A. M., & Thompson, R. F. (2004). Brain mechanisms of extinction of the classically conditioned eyeblink response. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(5), 517–524. doi:10.1101/lm.80004

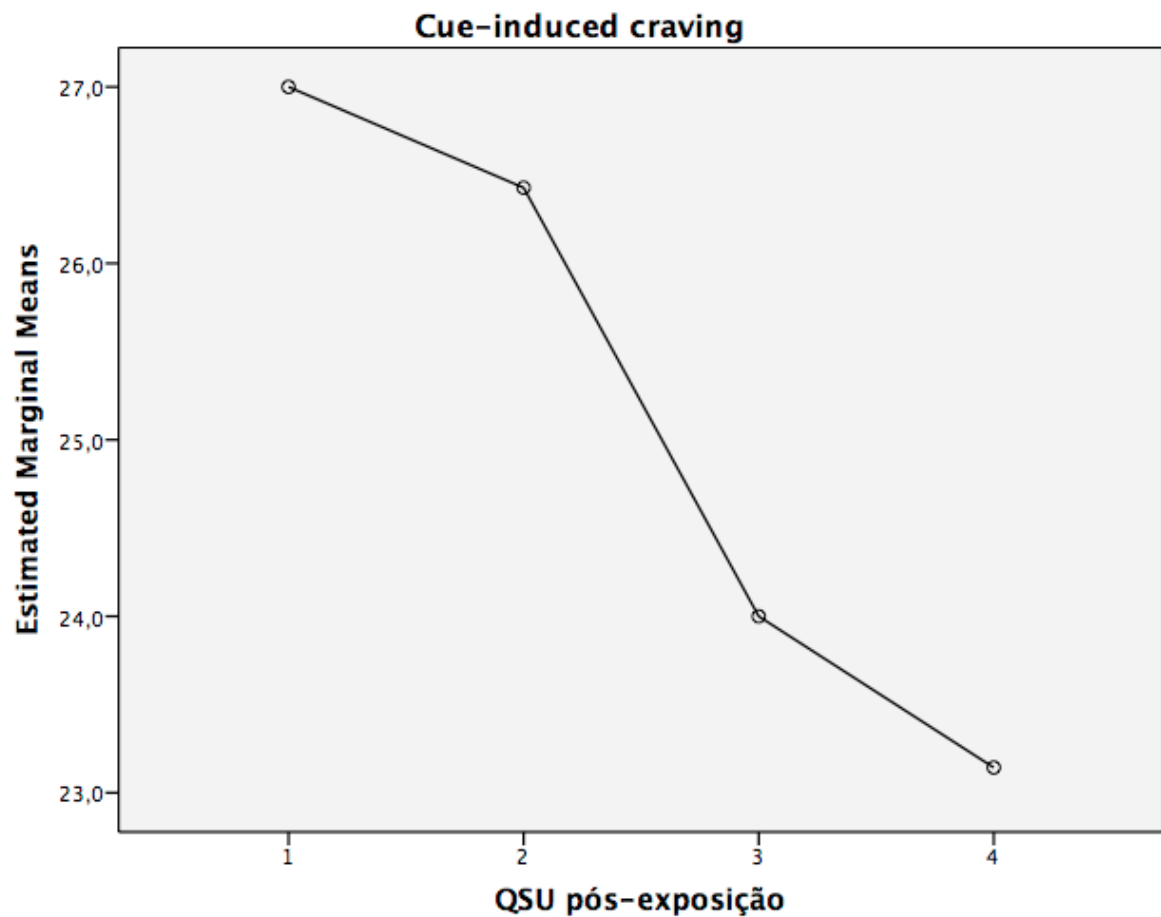
- Rothbaum, B. O., Rizzo, A. S., & Difede, J. (2010). Virtual reality exposure therapy for combat-related posttraumatic stress disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1208(1), 126–132. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05691.x
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., ... Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 14(7), 721–730. doi:10.1093/cercor/bhh032
- Schindler, B., Vriends, N., Margraf, J., & Stieglitz, R. D. (2015). Ways of acquiring flying phobia. *Depression and Anxiety*. doi:10.1002/da.22447
- Soediono, B. (1989). Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53, 160. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., & Orrell, M. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 183(SEPT.), 248–254. doi: 10.1192/bjp.183.3.248
- Stroop, J. R. (1935). Stroop color word test. *J. Exp. Physiol.*, (18), 643–662. doi: 10.1007/978-0-387-79948-3
- Treisman, a, & Fearnley, S. (1969). The Stroop test: selective attention to colours and words. *Nature*, 222(5192), 437–439. doi:10.1038/222437a0
- Waters, K., Harris, K., Hall, S., Nazir, N., & Waigandt, A. (2010). Characteristics of social smoking among college students. *Journal of American College Health*, 55(3), 133–139. doi: 10.3200/JACH.55.3.133-139
- Witmer BG, Singer MJ. (1994) Measuring immersion in virtual environments (ARI Technical Report 1014). Alexandria, VA: U. S. Army Research Institute for the Behavioral and Social Sciences.
- Witmer, B. G., & Singer, M. J. (1998). Measuring Presence in Virtual Environments: A Presence Questionnaire. Presence: *Teleoper. Virtual Environ.*, 7(3), 225–240. doi: 10.1162/105474698565686
- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2007) *The European tobacco control report 2007*. World Health Organization, Geneva.
- Zlomke, K., & Davis, T. E. (2008). One-Session Treatment of Specific Phobias: A Detailed Description and Review of Treatment Efficacy. *Behavior Therapy*. doi:10.1016/j.beth.2007.07.003.

## Apêndice 1



**Gráfico 1** – Redução do *Background craving* medido pelo QSU pré-exposição

## Apêndice 2



**Gráfico 2** – Redução do *Cue-induced craving* medido pelo QSU pós-exposição

### Apêndice 3

- 1- A primeira exposição ao ambiente teve um efeito na sua vontade de fumar?
- 2- Essa primeira sessão aumentou ou diminuiu a sua vontade de fumar?
- 3- Ao longo do estudo sentiu que esse efeito aumentou, diminuiu ou manteve-se?
- 4- Sentiu uma diminuição na sua vontade de fumar no dia a dia durante o estudo?
- 5- Parou de fumar desde o final do estudo?
- 6- Reduziu?
- 7- Que efeito teve o estudo na sua decisão de parar de fumar? classifique de 1 a 7
- 8- Que efeito teve o estudo na sua decisão de reduzir? Classifique de 1 a 7

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Sim	Aumentou	Aumentou	Sim	Sim		1	
2	Sim	Diminuiu	Manteve	Sim	Sim		6	
3								
4	Sim	Aumentou	Aumentou	Não	Não	Sim		1
5	Sim	Aumentou	Aumentou	Sim	Não	Sim		2
6	Sim	Aumentou	Aumentou	Não	Não	Não		
7	Sim	Aumentou	Aumentou	Não	Não	Não		

**1-8 horizontal** – Perguntas do questionário retrospectivo.

**1-7 vertical** – Participantes